

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS  
VAJALIKUD ANDMED**

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i>
E-posti aadress	<i>edward.laane@regionaalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>EDWARD LAANE <a href="mailto:edward.laane@regionaalhaigla.ee">edward.laane@regionaalhaigla.ee</a> SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, J Sütiste tee 19, 134 19 Tallinn</i>  <i>KATRIN PALK <a href="mailto:Katr.palk@regionaalhaigla.ee">Katr.palk@regionaalhaigla.ee</a> SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, J Sütiste tee 19, 134 19 Tallinn</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur patsientidele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine, 1 ravikuur</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Hetkel puudub</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Vastavalt kinnitatud kasutusnäidustustele täiskasvanud patsiendid, müeloomi või plasmotsütoomi raviks</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

	<input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

### 3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

*Bortezomiib koos melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi induktsioonraviga ning bortezomiibi ja talidomiidi säilitusraviga on näidustatud müeloomi või plasmotsütoomi ravis esmasliini ravina patsientidel, kellel ei ole näidustatud autoloogse hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine.*

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

*Bortezomiibi koos talidomiidi, melfalaani ja prednisolooni (VMPT) on uuritud III faasi randomiseeritud kliinilises uuringus (Palumbo et al, 2014). Uuringu raviskeemiks oli bortezomiib, melfalaan, prednisoloon ja talidomiid (VMPT) ja uuritavaks ravimiks talidomiid. Uuringu põhieesmärgiks oli uurida talidomiidi lisakasu VMP raviskeemile, mis on Euroopas ravistandardiks ja säilitusravi osa ravitulemuse saavutamisel.*

<i>J</i>	<i>Uuri</i>	<i>Uuri</i>	<i>Uuringuss</i>	<i>Uuritava</i>	<i>Esmane</i>	<i>Muu(d)</i>	<i>Alternat</i>	<i>Jälgimise</i>
<i>r</i>	<i>ngu</i>	<i>ngu</i>	<i>e</i>	<i>teenuse</i>	<i>tulemus,</i>	<i>tulemus(ed</i>	<i>iiv(id)</i>	<i>perio</i>
<i>k</i>	<i>autor</i>	<i>kvalit</i>	<i>hõlmatud</i>	<i>kirjeldus</i>	<i>mida</i>	<i>), mida</i>	<i>millega</i>	<i>d</i>
<i>n</i>	<i>i(te)</i>	<i>ee</i> <sup>7</sup>	<i>isikute arv</i>		<i>hinnati</i>	<i>mõõdeti/</i>	<i>võrreldi</i>	
<i>r.</i>	<i>nime</i>		<i>ja</i>			<i>hinnati</i>		
	<i>d</i>		<i>lühiseloo</i>					
			<i>mustus</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Palumbo	B	511 patsienti	Ravikuur kokku 9	Aeg haiguse progresseer	Ravivastuse sagedus,	Bortezomiib,	Keskmine jälgimis

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

	<i>et al, 2014</i>		<p><i>müeloomtõve diagnoosi ga, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine</i></p>	<p><i>tsükli: Melfalaan 9 mg/m<sup>2</sup> ja prednisoloon 60 mg/m<sup>2</sup> iga tsükli päevadel 1-4, bortezomiib 1,3 mg/m<sup>2</sup> päevadel 1,4,8,11,22, 25,29,32 tsüklikes 1-4 ja bortezomiib päevadel 1,8,22 ja 29 tsüklikes 5-9. Talidomiid 50 mg päevas igapäevaselt, pidev ravi. Peale viimast VMPT ravikuuri alustati säilitusravi bortezomiibi 1,3 mg/m<sup>2</sup> iga 14 päeva järel ja talidomiidi 50 mg päevas kuni kaks aastat või kuni progressioonin või retsidiivini.</i></p>	<p><i>umiseni ehk progressiooni-vaba elulemus</i></p>	<p><i>aeg remissiooni saavutamiseni, üldine elulemus ja raskete kõrvaltoimete esinesmisagedus.</i></p>	<p><i>melfalaa n ja prednisoloon</i></p>	<p><i>eriod oli 54 kuud.</i></p>

*Uuringu küpsed tulemused on avaldatud ajakirjas Journal of Clinical Oncology, 1. märtsil 2014.*

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

*Bortezomiib (Velcade) koos melfalaani ja prednisolooniga (MPV) on müeloomihaigetele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine, üldtunnustatud standardravi nii Euroopas kui Austraalias.*

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

*Teenus võimaldab anda müeloomihaigetele parima ravitulemuse ja pikima elulemuse. Teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas on laialdane ja teenust käsitletakse kui standardravi. Eestis on teenuse osutamise kogemus piiratud müeloomiravi hinnapiirangute tõttu.*

3.5. Meditsiinilise tõendus põhiseuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

*Varasem VISTA uuring (San Miguel et al, 2012) on näidanud, et bortezomiibi lisamine melfalaanile ja prednisoloonile (MP-le) annab patsientidele olulist lisakasu. Risk surmale väheneb 31%, HR 0,695,  $p < 0,001$ . Üldine elulemus pikeneb 13,3 kuud (43,1 kuult kuni 56,4 kuule). Väheneb järgneva ravi vajadus. MPV ehk bortezomiibi ravigrupis vajas järgnevat ravi 63% patsientidest, MP ravigrupis vajas järgnevat ravi 73% patsientidest. Keskmine aeg järgnevak raviks pikenes 10,2 kuud, keskmiselt 20,5 kuult kuni 30,7 kuule. Bortezomiibi kasutamine esmasliini ravis ei tekitanud resistentsust ka järgnevatele raviliinidele. Keskmine elulemus peale teise raviliini alustamist MPV ravigrupis oli 28,1 kuud ja MP grupis vaid 26,8 kuud, HR 0,914. Bortezomiib ei tõstnud teiseste kasvajate esinemissagedust võrreldes MP tavaraviga. Uuringutulemused näitavad, et kokkuvõttes annab bortezomiib esmasliini ravis oluliselt parema elulemuse isegi nendel juhtudel, kui nn uuemat ravimit (talidomiid, bortezomiib, lenalidomiid) kasutatakse teise rea päästva ravina (San Miguel et al, 2012, Mateos et al, 2010). VISTA uuringu raames on uuritud detailselt elukvaliteeti ja tulemused näitavad, et kokkuvõttes bortezomiibi lisamine MP skeemile elukvaliteeti ei halvenda. Mõõduv elukvaliteedi langus esines bortezomiibi esimeste tsüklite ajal, mil bortezomiibi manustati kaks korda nädalas. Täisremissiooni saavutamine parandas elukvaliteeti. (Delforge et al, 2012). Täisremissioone saavutas 30% haigetest MPV ravigrupis ja ainult 4% MP ravigrupis,  $p < 0,001$ . (San Miguel et al, 2008).*

*Käesolevas uuringus parandas talidomiidi lisamine VMP-le progressiooni-vaba elulemust 10,5 kuud (24,8 kuult 35,3 kuule), mis oli kliiniliselt ja statistiliselt oluline HR 0,58,  $p < 0,001$ . VMPT-VT ehk uurimisgrupis oli keskmine aeg järgmise raviliini vajaduseni 46,6 kuud ja VMP kontrollgrupis 27,8 kuud, HR 0,52,  $p < 0,001$ . 5-aasta üldine elulemus oli parem VMPT-VT grupis 61% võrreldes VMP grupiga 51%, HR 0,70,  $p = 0,01$ . Elulemus peale retsidiivi teket oli võrdne mõlemas grupis, HR 0,92,  $p = 0,63$ . VMPT-VT grupis olid kõige sagedasemateks olulisteks kõrvaltoimeteks, 3-4 raskusastmes neutropeenia (38%), trombotsütopeenia (22%), perifeerne neuropaatia (11%) ja kardioloogilised kõrvaltoimed (11%). Kõik need kõrvaltoimed peale trombotsütopeenia esinesid segamini VMPT-VT ravigrupis.*

*Käesoleval hetkel on Eestis müeloomitõve patsientide, kellel ei ole näidustatud hemopoeetiliste tüvirakkude autoloogne siirdamine, standardraviks MP skeem koos talidomiidiga ehk MPT. MPT skeem on kaetud tervishoiuteenuse koodiga 317R. Talidomiidi lisaväärtust on uuritud meta-analüüsis, mis hõlmas kokku 6 randomiseeritud uuringut võrreldes MP tavaraviga. Talidomiid annab samuti parema üldelulemuse kui MP raviskeem. Üldelulemus pikeneb keskmiselt 6,6 kuud, 32,7 kuult 39,3 kuule, HR 0,83,  $p = 0,004$ . MPT ja MPV skeemi omavahel otseselt võrreldud ei ole, kuid VISTA uuringus pikendas bortezomiib üldelulemust võrreldes MP skeemiga 13,3 kuud, mis on 6,7 kuud pikem kui talidomiidi ravil. Samuti on pikem bortezomiibiga saavutatud üldine elulemus 56,4 kuud võrreldes*

39,3 kuuga talidomiidi uuringutes. Talidomiidi loetakse toksiliseks. Rasked toksilised tüsistused vähendavad nii progressiooni-vaba elulemust, kui haigete üldist elulemust (Palumbo et al, 2013). Olulise märkusena tuleb lisada, et tervishoiuteenuse kood 317R kompenseerib Euroopas ja Austraalias mitte-litsenseeritud talidomiidi. Euroopas litsentseeritud talidomiidi Eestis ei rahastata, mistõttu ambulatoorne patsient on sunnitud pöörduma statsionaari. Käesolev uuring näitab, et talidomiidi lisamine VMP raviskeemile ja bortezomiibi-talidomiidi säilitusravi on veelgi efektiivsemad, kui VMP raviskeem üksinda. 60 kuu ehk 5 aasta möödudes on 61% patsientidest elus, ehk ei ole saavutatud veel keskmist elulemust. VMP ravigrupis on üldelulemus väga lähedane VISTA uuringu tulemusena. 5.a möödudes on elus 51% patsientidest.

Bortezomiibi alternatiivks on lenalidomiid. Publitseeritud on lenalidomiidi uuring koos MP kombinatsiooniga (Palumbo et al, 2012). Skeemi nimetatakse MPR ehk MP-Revlimiid, revlimiidi toimeaine on lenalidomiid. Uuringu jälgimisaeg on 30 kuud ehk 2,5 aastat. Progressiooni-vaba elulemuses annab lenalidomiid kasu ainult siis, kui ravi jätkatakse lenalidomiidi säilitusraviga ja 3. aasta üldine elulemus ei erinenud statistiliselt MP ravigrupist. Lenalidomiidi uuringutes on tähelepanu juhitud teisest kasvajate sagenemisele lenalidomiidravi ajal. Palumbo et al, 2012 uuringus tekkis teiseseid kasvajaid 3% MP ravigrupis, 7% MPR ravigrupis ja 7% MPR-lenalidomiidi säilitusravi grupis.

NCCN juba käesolevaks hetkeks vananenud 2013.a. müeloomi ravijuhis eelistab samuti bortezomiibi kombinatsiooni MP skeemiga võrreldes talidomiidi MP kombinatsiooniga. Bortezomiib võrreldes talidomiidiga annab kiirema ravivastuse, enam patsiente saavutavad täisremissiooni ja parem on ka üldine elulemus. Talidomiidi kombinatsioonides rõhutakse talidomiidi toksilisusele ja talidomiidi ravi ajal on vajalik tromboosi profülaktika. NCCN ravijuhis soovib veel alternatiivse ravina kasutada bortezomiibi koos deksametasooniga või lenalidomiidi koos madalas-doosis deksametasooniga.

Rootsis, Hispaanias ja Hollandis on müeloomi standardraviks taotluses käsitletud patsientide grupil bortezomiib koos MP skeemiga.

Austraalia PBAC on samuti heaks kiitnud bortezomiibi ravi esmasliini patsientidel, sõltumata patsientide vanusest või hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamise võimalikkusest.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Kehtivas loetelus on müeloomi ja plasmatsütoomi ravi komplekshind kodeeritud kui 317R. Arvestades teenuse kõrget maksumust, on õigem teenus lisada uue teenusena, alternatiivselt on võimalik ümber arvutada teenuste 317R hind lisades MPVT esmasliini ravi hinna ja VT säilitusravi hinna. Eraldi teenus on Eesti Hematoloogide Seltsi hinnangul objektiivsem, sest teenus on mõeldud kindlale patsientide rühmale esmasliini ravis.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Müeloomtõve diagnoosimisel ja ravitulemuse hindamiseks on vajalikud luuüdi uuringud koos immuunvärvingutega, molekulaarsed uuringud, läbivoolutsütomeetriselised uuringud, radioloogilised uuringud, kompuutertomograafia ja/või magnet-resonants-tomograafia. Vajadusel teostakse kiiritusravi. Teenus ei too lisakulusid müeloomtõve standardses käsitlemises.

#### **4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed**

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi

tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

*Oodatavad ravitulemused on detailselt kirjeldatud taotluse punktis 3.5. Arvestades, et publitseeritud on üldelulemuse ja elukvaliteedi andmed, siis Eesti Hematoloogide Seltsi hinnangul on need olulisemad ja kliiniliselt tähtsamad kui lühiaegsed ravitulemused. Bortezomiibi ja talidomiidi kombinatsioon pikendab oluliselt müeloomipatsientide üldist elulemust, 5 aasta möödudes on 61% ravi alustanud patsientidest elus. Bortezomiibi kasutamine hilisemas reas kui esmasliini ravi on andnud kokkuvõttes halvema üldelulemuse (Mateos et al, 2010).*

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saada tulemus</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Alternatiiv 1 -</b>	<b>Alternatiiv 2 -</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>Palumbi et al, 2014</i>	<i>Üldine elulemus paraneb võrreldes standardraviga, 5 aasta möödudes on elus 61% haigetest, 5 aasta jooksul ravi alustamiset ei ole veel saavutatud 50% elulemuse piiri. Teisiti väljendades on haigete üldelulemuseks üle 5 aasta</i>	<i>Bortezomiib kombinatsioonis melfalaani, prednisolooni ja talidomiidiga induktsioonravis, millele järgneb bortezomiibi ja talidomiidi säilitusravi.</i>	<i>Talidomiid kombinatsioonis melfalaani ja prednisolooniga parandab üldist elulemust 6,6 kuud, 32,7 kuult 39,3 kuule</i>	<i>Lenalidomiid kombinatsioonis melfalaani ja prednisolooniga parandab progressiooni-vaba elulemust ainult juhul, kui ravi jätkub lenalidomiidi säilitusravina.</i>

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Alternatiiv 1 -</b>	<b>Alternatiiv 2 -</b>
<i>San Miguel et al, 2008</i>	Rakse neutropeenia 38%	<i>Bortezomiib kombinatsioonis melfalaani, prednisolooni ja talidomiidiga induktsioonravis, millele järgneb bortezomiibi ja talidomiidi säilitusravi.</i>	32% (hematoloogiline)	67%
	Raske trombotsütopeenia 22%		Koos hematoloogilise toksilisusega	35%

	Infektsioonid 13%		13%	5%
	Raske süvaveeni tromboos 5%		6%	1%
	Raske kõhulahtisus 6%		5% (gastrointestinaalne)	2%
	Perifeerne polüneuropaatia 19%		6%	Andmeid ei esitatud

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

*Neutropeenia – neutropeenia on oodatav keemiaravi tüsistus hematoloogilistel haigetel. Ravi on identne, sõltumata kemoterapeutikumist, mis neutropeeniat põhjustab. Ravi sõltub neutropeenia sügavusest, kestvusest ja palavikust. Kergematel juhtudel piisab suukaudsetest antibiootikumidest. Tavaliselt kasutatakse tsiprinooli, klaritromüsiini, penitsilliinirea antibiootikume klavulaanhappega. Keskmiste vormide korral kasutatakse neutropeenia ennetamiseks neutrofiilide kasvufaktoreid. Sügava neutropeenia foonil tekkiva palaviku korral vajab patsient hospitaliseerimist ja intravenoosete laia toimespektriga antibiootikumide manustamist. Neutropeenia lühendamiseks kasutatakse neutrofiilide kasvufaktoreid.*

*Trombotsütopeenia – trombotsütopeenia foonil tekkivate veritsuste raviks kasutatakse trombotsüütide massi ülekandeid, sõltuvalt seisundist ja elukohast kas statsionaaris või ambulatoorselt. Trombotsüütide vähesuse korral võib kasutada ka traneksaamhapet, samuti sõltuvalt patsiendi seisundist kas statsionaaris intravenooselt või ambulatoorselt tabletina.*

*Perifeerne sensoorne neuropaatia/perifeerne polüneuropaatia – esmaseks raviviisiks on lihtsalt patsiendi jälgimine ja ravimi doosi alandamine. Kui sümptoomid ei parane, kasutatakse medikamentidena antidepressante, pregabaliini, valuvaigisteid.*

*Iiveldus – antiemeetikumid – metoklopramiid, ondansteroon, granisetron.*

*Palavik – anti-püreetikumid – paratsetamool*

*Kõhulahtisus – kõhukinnistid – diosmektiid, loperamiid, dieet*

*Kõhukinnisus – kõhulahtistid – laktuloos, dieet*

*Süvaveeni tromboos – aspiriin, marevaan, uued anti-koagulandid*

*Bortezomiibi spetsiifiliseks kõrvaltoimeks on perifeerne neuropaatia, samuti on suurem risk haigestuda Herpes zosterisse. Bortezomiibravi ajal on soovitatav herpesinfektsioonivastane profülaktika atsikloviiriga.*

*Talidomiidi oluliseks kõrvaltoimeks on tromboosid, seetõttu on vajalik antitrombootiline profülaktika kas aspiriini, madalmolekulaarse hepariini või marevaaniga.*

*Arvestades kõrvaltoimeid vähendati uuringus peale esimest 139 patsienti bortezomiibi doosi. Ravitsükkel lühendati 1 nädala võrra, 5 nädalale. Bortezomiibi doosiks määrati 1,3 mg/m<sup>2</sup> ravitsükli päeval 1, 8, 5 ja 22 ehk bortezomiibi manustati kord nädalas.*

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenust osutab ja jälgib hematoloog. Vajalikud tervishoiuteenused ei erine keemiaravi saavate patsientide rutiinsest jälgimisest ja teenus ei põhjusta patsientidele teenusega otseselt seotud eriravimite manustamist.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev keemiaravi ja ravitüüsiuste kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemust.

## 5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Kokku 27 patsienti

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t$ *2013	Patsientide arv aastal $t+1$ 2014	Patsientide arv aastal $t+2$ 2015	Patsientide arv aastal $t+3$ 2016
1	2	3	4	5
C90	27	27	27	27

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Täpset prognoosi on raske anda, sest vanematel patsientidel on suurem oluline ja eeldatavalt 5 patsiendi sureb kauglearenenud põhihaiguse ,kaasuvate haiguste või halva üldseisundi tõttu poole aasta jooksul.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t$ 2013	Teenuse maht aastal $t+1$ 2014	Teenuse maht aastal $t+2$ 2015	Teenuse maht aastal $t+3$ 2016
1	2	3	4	5
C90	1 370 359 EUR	1 403 485 EUR	1 436 611 EUR	1 436 611 EUR

Teenuse hind on kalkuleeritud 9 induksioonitsüklile ja 2 aastasele säilitusravile. Teenuse sisse on kalkuleeritud bortezomiibi, talidomiidi, melfalaani ja prednisolooni hind. Ühe tsükli kestvus on 5 nädalat, kogu ravikuur kestab 45 nädalat. Teenus on arvestatud nii, et kõik ravimid väljastatakse ühe aasta jooksul, induksioonravi ja 8 nädalat säilitusravi. Järgmisel aastal lisandub säilitusravi hind ja ülejäämisel aastal veelkord aastane säilitusravi hind.

Bortezomiib (Velcade), tsükletes 1-9 kokku 4 süsti tsüklis, kokku 36 süsti. Bortezomiibi ühe süsti hind koos 9% käibemaksuga on 1245,87 EUR, ehk ~1246 EUR. Kokku on 36 süsti maksumus 44 856 EUR

Melfalaani doos on igas tsüklis 9mg/m<sup>2</sup> 4 päeva. Arvestades keskmiseks kehapindalaks 1,82 m<sup>2</sup>, kujuneb doosiks 16,38 mg ehk 16 mg ehk 8 tabletti päevas ja 32 tabletti tsüklis. Kogu ravikuuris 288 tabletti. Ühe tableti hind koos 9% käibemaksuga on 0,425 EUR, 288 tableti maksumus on 122,42 EUR.



*Prednisolooni kasutatakse Eestis müeloomi ravis 100 mg päevas 4 päeva ühes tsüklis. Ühe tsükli doosiks kujuneb 400 mg ehk kaheksa 50 mg prednisolooni tabletti. Ravikuuris kokku 72 tabletti. Ühe originaali hind, milles on 10 tabletti, koos 9% käibemaksuga on 8,56 EUR. 72 tableti hind on 61,63 EUR.*

*Talidomiidi 100 mg tableti NI maksumus koos 9% käibemaksuga on 4 EUR. Ravikuuris on talidomiidi doosiks 50 mg Aastasne kulu on  $365 \frac{1}{2}$  tabletti ehk  $1460:2 = 730$  EUR*

*Esimeses aastas peale 45 nädalast induksiooni jääb säilituravisse 4 bortezomiibi süsti, hinnaks  $1246 \times 4 = 4984$  EUR*

*Ravikuuri kogumaksumus ühele patsiendile on  $44\ 856 + 122,42 + 61,63 + 730 + 4984 = 50\ 754,05$  EUR.*

*Ravikuuri maksumus 27 patsiendile on kokku  $1\ 370\ 359,35$  EUR, esimesel aastal.*

*Säilitusravi kogumaksumus bortezomiibile aastas:  $1246 \times 26$  (süsti)  $\times 27$  (patsienti) =  $32\ 396$  EUR*

*Talidomiidi säilitusravi aastamaksumus,  $365 \frac{1}{2}$  tabletti = 730 EUR.*

*1 aasta säilitusravi kogumaksumus  $32\ 396 + 730 = 33\ 126$  EUR*

*Eesti Hematoloogide Seltsi hinnagul on võimalik bortezomiibi tootjaga hinna suhtes läbi rääkida. Kalkuleeritud hind on maksimaalne. Reaalses kliinilises praktikas võivad täismahus ravi läbida ainult kuni kolmandik ravi alustanutest. Palumbo et al (2014) uuringus alutas VMPT-T ravikuuri 254 patsienti, nendest jõudsid ja said säilitusravi 149 patsienti, kellest omakorda säilitusravi lõpetas 78 patsienti.*

## **6. Taotletava teenuse kirjeldus**

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

*Üldjuhul manustatakse bortezomiib nahaaluse süstena või intravenoosselt. Melfalaan, prednisoloon ja talidomiid on suukaudsed ravimid. Ravimeid manustatakse üldjuhul päevaravis ambulatoorselt, konkreetsel näidustusel ja vajadusel ka palatis statsionaaris.*

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

*Bortezomiibi manustamine ei vaja spetsiifilist premedikatsiooni ja manustamiseks vajalikud toimingud on identsed tavakeemiaravi manustamisega.*

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

*Bortezomiib manustakse subkutaanse või intravenoosse süstina. Intravenoosne süst eeldab veeni punkteerimist. Peale manustamist võib patsient lahkuda koju. Kõrvaltoimete tekkel toimitakse vastavalt kõrvaltoimete iseloomule, näiteks iivelduse tekkel ordineeritakse antiemeetikumid.*

*Herpes zosteri profülaktikaks on vajalik ravi atsikloviiriga ja on vajalik veel tromboosi profülaktika talidomiidi ravi tõttu.*

## **7. Nõuded teenuse osutajale**

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

<i>Regionaalhaigla, keskhaigla</i>
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;  <i>Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.</i>
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; 7.4. <i>Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.</i>
7.5. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;  <i>Ei ole asjakohane.</i>
7.6. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.  <i>Ei ole asjakohane.</i>

<b>8. Kulutõhusus</b>
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; <i>Teenuse hinna kalkulatsioon on lahti kirjutatud taotluse lõigus 5.2. Hindade aluseks on ravimite hinnad haiglaapteegis, millele on lisatud 9% käibemaks.</i>
8.2. teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;  <i>Patsienti ravitakse ja jälgitakse hematoloogi järelevalve all. Teenus on patsiendi jaoks parim ravi, millega pikeneb patsiendi elu. Teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine eeldatavalt alternatiivsete teenuste kulust, sest alternatiivne teenus sisaldab ravi lenalidomiidiga.</i>
8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;  <i>Müeloomtõve patsiendid, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine, on suures enamuses vanemad kui 65. eluaastat ja on pensioniealised. Noorematel patsientidel suureneb tõenäosus tööle naasmiseks, sest oluliselt enam saavutatakse täisremissioone ja pikeneb aeg järgmise raviliini alguseni.</i>
8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega  <i>Võrreldes alternatiivse raviga, ei tohiks patsiendi enda poolt tehtavad kulutused suurenema. Efektivsema raviga on oodata patsiendi enda kulutuste vähenemist, sest väheneb järgmise ravi vajadus ja paraneb elukvaliteet.</i>

<b>9. Omaosalus</b>
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult  <i>Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud, kuid tõenäoliselt on valmis retseptiravimina välja</i>

*ostma melfalaani ja prednisolooni. Patsiendi kuluks jääb sellel juhul retsepti hind, melfalaan ja prednisoloon on müeloomtõvega patsientidele kompenseeritud 100% soodustusega.*

10. <b>Esitamise kuupäev</b>	31.12.2014
11. <b>Esitaja nimi ja allkiri</b>	Edward Laane

## 12. **Kasutatud kirjandus**

Antonio Palumbo et al. „Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-up and Improved Survival. Journal of Clinical Oncology, 32, 634-640, 2014.

Jesus F. San Miguel et al. „Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan.Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untrated Multiple Myeloma“. Journal of Clinical Oncology, Published Ahead of Print on December 10, 2012 as 10.1200/JCO.2012.41.6180.

Jesus F. San Miguel et al. „, Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma“. The New England Journal of Medicine, 359, August 28, 906-17, 2008.

Maria-Victoria Mateos et al. „Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial“. Journal of Clinical Oncology, 28, 2259-66, 2010.

Michel Delforge et al. „Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients teated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial“. European Journal of Haematology, 89, 16-27, 2012.

Peter M. Fayers et al. „Thalidomide for previoulsy untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials“. Blood 118(5), 1239-47, 2011.

Antonio Palumbo et al. „Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individuaal patients in six randomized trials“. Haematologica 98(1), 87-94, 2013.

Antonio Palumbo et al. „, Continuous Lenalidomide Treatment for Nelwy Diagnosed Multiple Myeloma“. The New England Journal of Medicine, 366, May 10, 1759-69, 2012.